

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043055**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.04.20**

(21) Номер заявки  
**202090813**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.19**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ РОФЛУМИЛАСТА В ВОДНЫХ СМЕСЯХ  
СМЕШИВАЮЩИХСЯ С ВОДОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ  
РАСТВОРИТЕЛЕЙ**

---

(31) **15/712,900**

(32) **2017.09.22**

(33) **US**

(43) **2020.08.14**

(86) **PCT/US2018/051691**

(87) **WO 2019/060379 2019.03.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АРКБЮТИС БАЙОТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Осборн Дэвид У. (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) US-A1-2007259009  
US-A1-2014296191  
US-A1-2012252793

---

(57) Низкая растворимость в воде рофлумиласта в парентеральных препаратах и эмульсиях, суспензиях, гелях или растворах для местного применения может быть улучшена путем включения в фармацевтическую композицию смеси смешивающихся с водой растворителей. Смесь смешивающихся с водой растворителей может включать моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (торговое название Transcutol® (транскутол); сокращенно DEGEE) и воду. Отношение моноэтилового эфира диэтиленгликоля к воде составляет от 1:10 до 20:1. Полученная композиция обладает улучшенной биодоступностью и эффективностью и может быть использована для ингибирования фосфодиэстеразы 4 у пациента, нуждающегося в таком лечении.

---

**043055**  
**B1**

**043055**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение относится к фармацевтическим композициям рофлумиласта в смесях смешивающихся с водой фармацевтически приемлемых растворителей. В частности, изобретение включает открытие того, что рофлумиласт, лекарственное средство с плохой растворимостью в воде, проявляет неожиданно высокую растворимость в таких смесях растворителей.

### **Уровень техники изобретения**

Известно, что рофлумиласт подходит в качестве средства для лечения бронхов, а также для лечения воспалительных заболеваний. Композиции, содержащие рофлумиласт, используются в медицине и ветеринарии и были предложены для лечения и профилактики заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими: воспалительные и индуцированные аллергеном заболевания дыхательных путей (например, бронхит, астма, ХОБЛ); дерматозы (например, пролиферативные, воспалительные и вызванные аллергеном кожные заболевания) и генерализованные воспаления в желудочно-кишечном тракте (болезнь Крона и язвенный колит).

Рофлумиласт и его синтез описаны в патенте США № 5712298 ("патент '298"), включенном в настоящий документ посредством ссылки. (Если не указано иное, ссылки, включенные в настоящий документ посредством ссылки, включены во всей их полноте для всех целей.) Давно известно, что фармацевтические соединения, обладающие ингибирующим действием в отношении фосфодиэстеразы (ФДЭ), такие как рофлумиласт, являются полезными для лечения псориаза и атопического дерматита (патент '298, столбец 11, строки 52-61) и других хронических воспалительных и аллерген-индуцированных дерматозов. Для лечения таких дерматозов были описаны эмульсии, суспензии, гели или растворы рофлумиласта для местного применения (патент '298, столбец 12, строки 37-64). Хотя пероральные таблетки рофлумиласта были коммерциализованы, сообщалось о низкой растворимости в воде соединения, которая составляет всего 0,53 мг/л при 21°C в WO 95/01338 (соответствует патенту '298 и включена в настоящий документ посредством ссылки). Эта низкая растворимость в воде создавала проблему для разработки парентеральных препаратов и эмульсий, суспензий, гелей или растворов для местного применения, содержащих воду. В патенте США 9205044 (включенном в настоящее описание посредством ссылки) плохая растворимость в воде рофлумиласта была преодолена путем использования алкоксилированного жира, в частности, полиоксиэтилированной 12-гидроксистеариновой кислоты, в качестве соразвителя для парентерального введения. В EP 1511516 B1 (соответствующем опубликованной заявке США, серийный номер 14/075035, включенной в настоящее описание посредством ссылки), низкая растворимость в воде рофлумиласта была преодолена в составах для местного применения в виде эмульсии (крема) путем формулирования с полиэтиленгликолем 400 (ПЭГ 400) в концентрациях свыше 62% мас./мас. при сохранении массовых процентов воды ниже 10%.

Было обнаружено, что местное применение сильнодействующих фармакологических средств, таких как рофлумиласт, для лечения кожных заболеваний обеспечивает превосходную доставку, более низкое системное воздействие и большую простоту использования для пациентов. Молекулярная структура соединения в конечном итоге определяет способность препарата проникать через эпителий ткани, на которую наносят продукт. Для кожного применения выбор компонентов состава диктует максимальное проникновение через кожу, которого может достичь разработчик рецептур. Кремы, лосьоны, гели, мази, пены и растворы представляют собой лишь некоторые из наиболее известных форм составов рофлумиласта для местного применения, которые часто включают полностью растворенные активные фармацевтические ингредиенты (API) для нанесения на кожу, как описано в патенте '298 (столбец 12, строки 37-64). Для лечения таких дерматозов были описаны эмульсии, суспензии, гели или растворы рофлумиласта для местного применения, хотя низкая растворимость соединения ограничивала эти применения.

Было предложено несколько подходов для повышения растворимости активных ингредиентов с низкой растворимостью в воде. Эти подходы включают уменьшение размера частиц, гидротрофию, комплексообразование ингибиторов осаждения (например, НРМС, PVP, PVA, ПЭГ), осаждение растворителя, изменение pH, лиофилизацию, поверхностно-активные вещества, совместную растворимость, микроэмульсии, твердую дисперсию и образование сольватов. В WO 2013/030789 раскрыт ингибитор PDE-IV с плохой растворимостью в воде в сочетании со связующим, выбранным из сахара (например, сахарозы, лактозы, крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, низковязкой гидроксипропилцеллюлозы и/или гидроксипропилметилцеллюлозы), белка (например, желатина) или синтетического полимера (например, полиэтиленгликоль, поливинилацетат, поливиниловый спирт и пропиленгликоль). В патенте США 9205044 (включенном в настоящее описание посредством ссылки) плохая растворимость в воде рофлумиласта была преодолена путем использования алкоксилированного жира, в частности, полиоксиэтилированной 12-гидроксистеариновой кислоты, в качестве соразвителя. В EP 1511516 B1 (соответствующем опубликованной заявке США, серийный номер 14/075035, включенной в настоящее описание посредством ссылки), низкая растворимость в воде рофлумиласта была преодолена в составах для местного применения в виде эмульсии (крема) путем формулирования с полиэтиленгликолем 400 (ПЭГ 400) в концентрациях свыше 62% (мас./мас.) при сохранении массовых процентов воды ниже 10%. В патенте США № 7951398 (включенный в настоящее описание посредством ссылки) раскрыта твердая дисперсия рофлумиласта, которая указана как плохо растворимое лекарственное средство, где рофлумиласт диспер-

гируется в матрице, содержащей жирный спирт, триглицерид и сложный эфир жирной кислоты, при высокой температуре и затем охлаждается и гранулируется с гидрофильным полимером. В патенте США № 6074670 раскрыта композиция фенофибрата, которая является плохо растворимым лекарственным средством, которое имеет улучшенное растворение. Композиция включает гидрофильный полимер и поверхностно-активное вещество, причем фенофибрат гранулируют с раствором гидрофильного полимера, такого как поливинилпирролидон, что приводит к улучшенному профилю растворения. В патенте США № 8431154 (включенном в настоящее описание посредством ссылки) раскрыта композиция рофлумиласта с улучшенным высвобождением и улучшенным фармакокинетическим профилем путем использования водного раствора поливинилпирролидона (PVP) для гранулирования рофлумиласта путем получения твердого раствора или твердой дисперсии. В опубликованной заявке США № 14/114541 (включенной в настоящее описание посредством ссылки) раскрыто, что новые ингибиторы P3K могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными веществами, такими как циклодекстрин и их подходящие производные или полиэтиленгликоль-содержащие полимеры, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировка вкуса, биодоступности и/или стабильности.

В WO 2015/132708 раскрыто применение композиции в виде множества частиц, содержащей рофлумиласт и инертный компонент. Инертный компонент получают грануляцией и затем объединяют с рофлумиластом, что приводит к получению композиции с улучшенным растворением. Композиция предпочтительно включает поливиниловый спирт в качестве части инертного компонента,

Одним из способов повышения растворимости активного ингредиента было смешивание спирта или гликоля с водой для создания смеси растворителей, которая менее полярна, чем вода. Поскольку фармацевтически приемлемые спирты, такие как этанол или изопропиловый спирт, не являются желательными вспомогательными веществами для местного применения при воспалительных дерматозах из-за тенденции к дальнейшему раздражению воспаленной кожи, пропиленгликоль является сорастворителем, часто используемым в кремах и гелях для местного применения для лечения псориаза или атопического дерматита. Пропиленгликоль (сокращенно PG) используется для повышения растворимости кортикостероидов в гелях, лосьонах и кремах для местного применения, которые содержат более 20% воды и летучих веществ и/или менее 50% углеводов, восков или полиолов (USP <1151> Определение эмульсии для местного применения). Другим растворителем, химически очень похожим на PG, который впервые был использован в FDA-одобренном продукте для местного применения в 2005 году, является моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (торговое наименование TRANSCUTOL® (транскутол)) и сокращенно DEGEE. Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля используют в качестве носителя и в качестве солюбилизатора для получения фармацевтических композиций (например, см. заявки США с серийными № 14/242,973; 12/846079 и 15/376,345, включенные в настоящий документ посредством ссылки). Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля также используют в качестве усилителя проницаемости кожи (заявки США № 15/260554 и 15/297998, включенные в настоящий документ посредством ссылки) и в качестве поверхностно-активного вещества (патент США 9649302, включенный в настоящий документ посредством ссылки). Несмотря на то, что PG используется в гораздо большем количестве одобренных FDA продуктов для местного применения на десятилетия дольше, чем DEGEE, эти два растворителя весьма похожи, как показано в табл. 1. Однако эти растворители по-разному влияют на растворимость и проницаемость для кожи различных активных ингредиентов.

Таблица 1  
Сравнение двух фармацевтически приемлемых гликолей  
для применения в продуктах для местного применения

Свойство	DEGEE	PG
Молекулярная формула	$C_6H_{14}O_3$	$C_3H_8O_2$
Молярная масса г/моль	134,18	76,1
Плотность г/мл при 20°C	0,989	1,036
Температура плавления	-76°C	-59°C
Точка кипения	198-210°C	187-188°C
Коэффициент разделения октанол-вода (log P)	-0,43	-0,92

Minghetti et al. (J. Pharm. Sci. 96(4)814-823, 2007) определяли растворимость четырех солей диклофенака в чистом PG и чистом DEGEE, и эти данные по растворимости суммированы в табл. 2.

Таблица 2

Данные по растворимости для четырех солей диклофенака, взятые из P. Minghetti et al., J. Pharm. Sci 96, 814-823)

Фармацевтическое активное вещество	Растворимость в DEGEE (мкг/мл)	Растворимость в PG (мкг/мл)
Диклофенак натрия	660+70	567+31
Диклофенак калия	709+52	898+79
Диклофенак диэтиламина	279+10	384+14
Диклофенак эполамин	430+0	637+60

Хотя оба растворителя считаются безопасными для местного применения вплоть до и выше примерно 50 мас.%, фармацевтические составы обычно ограничивают количество DEGEE или PG до 30% из-за раздражения, наблюдаемого у подгруппы пациентов. Таким образом, эти гликоли почти всегда смешивают с водой при получении гелей или эмульсий для местного применения (кремов или лосьонов). При смешивании двух растворителей идеальная растворимость любой смеси может быть рассчитана на основе растворимости активного ингредиента в каждом из отдельных растворителей. Рассчитанная "идеальная" растворимость наилучшим образом согласуется с наблюдаемой растворимостью, когда физические свойства двух растворителей близко совпадают. Публикация J.W. Logimer по термодинамике растворимости в системах смешанных растворителей (Pure & Appl. Chem. 65(2)183-191, 1993) показала точную корреляцию между идеальной и измеренной растворимостью NaCl при растворении в смесях воды (H<sub>2</sub>O) и оксида дейтерия (D<sub>2</sub>O) и разумные корреляции для данных NaCl в смесях воды и этиленгликоля. Для смеси воды и этиленгликоля наихудшая корреляция между рассчитанной "идеальной" растворимостью и наблюдаемой растворимостью имела место при эквимольных смесях двух растворителей с наблюдаемой растворимостью при насыщении, которая в 18 раз ниже расчетной идеальной растворимости (J. Solution Chem., 14, 635 (1985)). Logimer использует классическую термодинамику для получения идеальной растворимости (показанной как  $\ln(m_s^{(12)}/m^\circ)$  в статье) на основе химического потенциала растворенного вещества (API) в растворителе, который имеет линейную корреляцию с мольной долей смеси растворителей.

Возможность рассчитать ожидаемую растворимость при любом соотношении смеси растворителей после экспериментального определения растворимости лекарственного средства в каждом из двух беспримесных растворителей облегчает составление препарата для местного применения. Обычно целевая концентрация была определена на основе активности API. Высокоэффективные активные ингредиенты лекарственного средства, такие как некоторые из кортикостероидов или кальципотриена, будут иметь целевые концентрации в препарате для местного применения от 0,05% до 0,5%. Большинство препаратов для местного применения будут иметь примерно 2%. Поскольку максимальная термодинамическая движущая сила на коже возникает при насыщении, квалифицированный разработчик рецептур должен знать концентрации насыщенного лекарственного средства в смесях растворителей в диапазоне соотношений смесей растворителей. Посредством вычисления идеальных значений растворимости перед созданием полной матрицы экспериментальных определений растворимости количество экспериментов можно уменьшить с нескольких сотен до менее чем 100 наблюдаемых определений растворимости насыщенного лекарственного средства.

### Сущность изобретения

В соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что неожиданно высокие концентрации рофлумагста могут быть растворены в смесях растворителей моноэтилового эфира диэтиленгликоля (DEGEE) и воды. Эта невероятно повышенная растворимость рофлумагста сохранялась, когда композиция смягчающего крема, включала смесь растворителей и до 0,5% рофлумагста.

### Краткое описание чертежей

Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии этой публикации патента или опубликованной патентной заявки с цветными чертежами будут предоставлены Ведомством по запросу и оплате необходимой пошлины.

На фиг. 1 показано микроскопическое изображение образца состава 1 с использованием поляризационного микроскопа, оснащенного объективом 10X.

На фиг. 2 показано микроскопическое изображение образца состава 2 с использованием поляризационного микроскопа, оснащенного объективом 10X.

На фиг. 3 показано микроскопическое изображение образца состава 3 с использованием поляризационного микроскопа, оснащенного объективом 10X. Синие стрелки показывают пять самых крупных нерастворенных частиц рофлумагста на микрофотографиях этих пяти кремов.

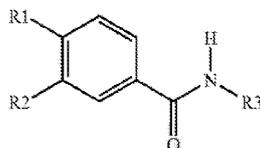
На фиг. 4 показано микроскопическое изображение образца состава 4 с использованием поляризационного микроскопа, оснащенного объективом 10X. Синие стрелки показывают пять самых крупных нерастворенных частиц рофлумагста на микрофотографиях этих пяти кремов.

На фиг. 5 показано микроскопическое изображение образца состава 5 с использованием поляриза-

ционного микроскопа, оснащенного объективом 10X. Синие стрелки показывают пять самых крупных нерастворенных частиц рофлумиласта на микрофотографиях этих пяти кремов.

### Описание изобретения

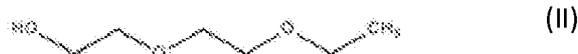
Рофлумиласт представляет собой соединение формулы (I)



где R1 представляет собой диформетокси, R2 представляет собой циклопропилметокси и R3 представляет собой 3,5-дихлорпирид-4-ил.

Это соединение имеет химическое название N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-3-циклопропилметокси-4-диформетоксибензамид (INN: рофлумиласт). Рофлумиласт может быть получен способами, известными в данной области (например, см. патент '298 и заявку США № 14/075035).

Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля представляет собой соединение формулы (II)



Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям рофлумиласта, растворенного в смесях моноэтилового эфира диэтиленгликоля (DEGEE, Gattefosse Tradename TRANSCUTOL®) и воды, необязательно включающим один или более фармацевтически приемлемых носителей. Может быть использована любая подходящая марка TRANSCUTOL®, включая TRANSCUTOL®P, TRANSCUTOL®HP, TRANSCUTOL®V и TRANSCUTOL®CG. Эта смесь DEGEE и воды может подвергаться добавлению эксципиентов и дальнейшей обработке для образования ряда фармацевтических лекарственных форм и поддержания растворенного или молекулярно диспергированного рофлумиласта в течение срока годности лекарственного средства.

Настоящее изобретение является особенно полезным для составов для местного применения. Составы фармацевтических препаратов рофлумиласта для местного применения, которые могут быть основаны на смесях DEGEE-вода, определены в Фармакопее США USP <1151> и включают аэрозоли, пены, спреи, эмульсии (которые также можно назвать кремами, лосьонами или мазями), гели (двухфазные или однофазные), жидкости, мази, пасты, шампуни, суспензии и системы. Это типичные лекарственные формы, содержащие фармацевтически активные ингредиенты для местного применения у млекопитающих, включая людей.

Местное применение относится к нанесению на кожу, волосы или ногти пациента, который получит пользу от лечения фармацевтическим препаратом. Местное также может означать нанесение на эпителий пациента для локализованной доставки. Это может включать глазное, ушное, на слизистую оболочку полости рта, на слизистую оболочку влагалища, на слизистую оболочку прямой кишки или внутриуретральное применение рофлумиласта. Наиболее широкое определение местного применения включает использование эпителия пациента в качестве способа введения для получения терапевтических системных уровней активного ингредиента. Это определение местного применения часто называют трансдермальной доставкой терапевтически активных ингредиентов.

DEGEE часто составляет как 10-30% мас./мас., предпочтительно 15-20% мас./мас., в составах для местного применения. Аналогичным образом, вода составляет около 20-90% мас./мас. в препаратах для местного применения. Для смесей DEGEE и воды отношение может составлять от 1:10 до 20:1. Предпочтительно отношение DEGEE:вода составляет от 1:4 до 9:1 в составе, содержащем рофлумиласт.

Обычно смеси DEGEE-вода могут использоваться для растворения до 2,0% рофлумиласта (в готовом препарате) или предпочтительно до 0,5% рофлумиласта (в готовом препарате). Готовый препарат предпочтительно находится в одной из следующих форм.

Эмульсия масло-в-воде.

Препарат для местного применения может представлять собой эмульсию, содержащую дискретную гидрофобную фазу и непрерывную водную фазу, которая включает смесь DEGEE-вода и, необязательно, один или более полярных гидрофильных эксципиентов, а также растворители, соразтворители, соли, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и другие компоненты. Эти эмульсии могут включать водорастворимые или набухаемые в воде полимеры, которые помогают стабилизировать эмульсию.

Эмульсия вода-в-масле.

Композиции могут представлять собой составы, в которых рофлумиласт включен в эмульсию, которая включает непрерывную гидрофобную фазу и водную фазу, которая включает смесь DEGEE-вода и, необязательно, один или более полярных гидрофильных носителей, а также соли или другие компоненты. Эти эмульсии могут включать маслорастворимые или набухаемые в масле полимеры, а также один или более эмульгаторов, которые помогают стабилизировать эмульсию.

Для эмульсий масло-в-воде и вода-в-масле может быть важен порядок добавления. Рофлумиласт может быть добавлен предварительно растворенным в непрерывной водной фазе, содержащей смесь

DEGEE-вода. Аналогично, рофлумиласт может быть предварительно растворен в гидрофобной дискретной фазе эмульсии, которую затем смешивают со смесью DEGEE-вода и необязательными гидрофильными эксципиентами, которые не содержат активный ингредиент. Рофлумиласт может быть предварительно растворен как в масляной фазе, так и в водной фазе эмульсии, или добавлен предварительно растворенным в DEGEE или смеси DEGEE-вода после образования эмульсии. Некоторые эмульсии претерпевают инверсию фаз в определенном температурном диапазоне при охлаждении эмульсии. Таким образом, рофлумиласт может быть добавлен к эмульсии вода-в-масле выше температуры инверсии фазы, при этом конечный лекарственный препарат представляет собой эмульсию масло-в-воде при контролируемой комнатной температуре или наоборот.

Загущенные водные гели: эти системы включают смесь DEGEE-вода с растворенным рофлумиластом и, необязательно, одним или более полярными гидрофильными носителями, такими как гексиленгликоль, который был загущен подходящими природными, модифицированными природными или синтетическими загустителями, как описано ниже. Альтернативно, загущенные водные гели могут быть загущены с использованием подходящих поверхностно-активных веществ на основе полиэтоксилированных алкильных цепей или других неионных, катионных или анионных систем.

Загущенные водно-спиртовые гели: эти системы включают смесь DEGEE-вода-спирт с растворенным рофлумиластом и, необязательно, одним или более полярными гидрофильными носителями, такими как гексиленгликоль, в качестве полярной фазы, который был загущен подходящими природными, модифицированными природными или синтетическими полимерами, такими как описанные ниже. Альтернативно, загущенные водно-спиртовые гели могут быть загущены с использованием подходящих поверхностно-активных веществ на основе полиэтоксилированных алкильных цепей или других неионных, катионных или анионных систем. Спирт может быть этанолом, изопропиловым спиртом или другим фармацевтически приемлемым спиртом.

Гидрофильная или гидрофобная мазь: композиции составлены на гидрофобной основе (например, вазелин, загущенные или гелеобразные нерастворимые в воде масла и т.п.) и необязательно содержат незначительное количество смеси DEGEE-вода с растворенным рофлумиластом. Гидрофильные мази обычно содержат один или более поверхностно активных веществ или смачивающих агентов.

#### Растворители.

Композиции по настоящему изобретению могут включать один или более растворителей или соразтворителей для получения желаемого уровня растворимости активного ингредиента в продукте. Растворитель также может модифицировать трансдермальное проникновение или активность других эксципиентов, содержащихся в препарате для местного применения. Растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетон, этанол, бензиловый спирт, бутиловый спирт, диэтилсебацат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диизопропиладипат, диметилсульфоксид, этилацетат, изопропиловый спирт, изопропилизо-стеарат, изопропилмирилат, N-метилпирролидинолин, пропиленгликоль и спирт SD.

#### Увлажняющие компоненты.

Композиции по настоящему изобретению могут включать увлажняющий компонент для повышения уровня гидратации. Для эмульсий увлажнитель часто является компонентом дискретной или непрерывной гидрофобной фазы. Увлажняющий компонент может быть гидрофильным материалом, включающим хумектанты, или он может быть гидрофобным материалом, включающим смягчающие вещества. Подходящие увлажняющие компоненты включают, но не ограничиваются ими: 1,2,6-гексантиол, 2-этил-1,6-гександиол, бутиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль 200-8000, бутилстеарат, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, воск цетиловых эфиров, цетил пальмитат, масло какао, кокосовое масло, циклометикон, диметикон, докозанол, этилгексилгидроксистеарат, жирные кислоты, глицерил изостеарат, глицериллаурат, глицерилмоностеарат, глицерилолеат, глицерилпальмитат, дистеарат гликоля, стеарат гликоля, изостеариновую кислоту, изостеариловый спирт, ланолин, минеральное масло, лимонен, триглицерид средней цепи, ментол, миристиловый спирт, октилдодеканол, олеиновую кислоту, олеиловый спирт, олеилолеат, оливковое масло, парафин, арахисовое масло, вазелин, Plastibase-50W и стеариловый спирт.

#### Поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

Композиции по настоящему изобретению могут необязательно включать одно или более поверхностно-активных веществ для эмульгирования композиции и для облегчения увлажнения поверхности активных ингредиентов или эксципиентов. Используемый в настоящем описании термин "поверхностно-активное вещество" означает амфифил (молекулу, имеющую как полярные, так и неполярные области, которые ковалентно связаны), способный уменьшать поверхностное натяжение воды и/или межфазное поверхностное натяжение между водой и несмешивающейся жидкостью. Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, алкиларилсульфонат натрия, амерхол-САВ, лаурилсульфат аммония, сложные эфиры ПЭГ-6 и косточкового абрикосового масла, арлацель, хлорид бензалкония, цетеарет-6, цетеарет-12, цетеарет-15, цетеарет-30, цетеариловый спирт/цетеарет-20, цетеариловый этилгексаноат, цетет-10, цетет-10 фосфат, цетет-2, цетет-20, цетет-23, холет-24, сульфат простого эфира кокамина, кокамин оксид, кокобетаин, коко диэтаноламид, коко моноэтаноламид, коко-каприлат/капрат, дицетилфосфат, динатрия кокоамфодиацетат, динатрия лаурет сульфосукцинат, динатрия лаурил суль-

фоацетат, динатрия лаурил сульфосукцинат, динатрий олеамидо моноэтаноламинсульфосукцинат, докунат натрия, лаурет-2, лаурет-23, лаурет-4, лауриновый диэтаноламид, лецитин, метокси ПЭГ-16, метил глюкозет-10, метил глюкозет-20, сесквистеарат метилглюкозы, олет-2, олет-20, ПЭГ 6-32 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-12 глицерил лаурат, ПЭГ-120 метил глюкозы диолеат, ПЭГ-15 кокамин, ПЭГ-150 дистеарат, ПЭГ-2 стеарат, ПЭГ-20 метил глюкозы сесквистеарат, ПЭГ-22 метиловый эфир, ПЭГ-25 пропиленгликоля стеарат, ПЭГ-4 дилаурат, ПЭГ-4 лаурат, ПЭГ-45/додецилглицоль сополимер, ПЭГ-5 олеат, ПЭГ-50 стеарат, ПЭГ-54 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-6 изостеарат, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-7 метиловый эфир, ПЭГ-75 ланолин, ПЭГ-8 лаурат, ПЭГ-8 стеарат, пегосол 7 стеарат, пентаэритрит кокоат, полоксамер 124, полоксамер 181, полоксамер 182, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 407, полиглицерил-3-олеат, полиоксиэтиленовые спирты, полиоксиэтиленовые эфиры жирной кислоты, полиоксил 20 цетостеариловый эфир, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, полиоксил 6 и полиоксил 32, полиоксил глицерил стеарат, полиоксил стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, ППГ-26 олеат, PROMULGEN™ 12, пропиленгликоль диацетат, пропиленгликоль дикаприлат, пропиленгликоль моностеарат, ксилол сульфонат натрия, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, стеарет-2, стеарет-20, стеарет-21, стеарил-40, талловые глицериды и эмульгирующий воск.

Полимеры и загустители.

Для некоторых применений может быть желательным получение препарата для местного применения, который загущается растворимыми, набухающими или нерастворимыми органическими полимерными загустителями, такими как природные и синтетические полимеры или неорганические загустители, включая, но не ограничиваясь ими, сополимер акрилатов, карбомер 1382, карбомер сополимер типа В, карбомер гомополимер типа А, карбомер гомополимер типа В, карбомер гомополимер типа С, карбоксивиниловый сополимер, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиполиметилен, каррагенан, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, микрокристаллический воск и метилцеллюлозу.

Дополнительные компоненты.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с дополнительными компонентами, обычно содержащимися в косметических и фармацевтических продуктах для местного применения. Дополнительные компоненты включают, но не ограничиваются ими, противовоспалительные агенты, консерванты, антиоксиданты, секвестранты, стабилизаторы, буферы, растворы, регулирующие рН, усилители проникновения через кожу, пленкообразователи, красители, пигменты, ароматизирующие вещества и другие эксципиенты для улучшения стабильности или органолептических свойствах продукта. В предпочтительном варианте осуществления гексиленгликоль добавляют для ингибирования изменений в распределении частиц по размеру в течение срока годности композиции. Гексиленгликоль может быть добавлен в количестве от 0,1 до 20% на основе мас./мас., предпочтительно от 0,25 до 8% на основе мас./мас., и наиболее предпочтительно от 0,5 до 2% на основе мас./мас.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с дополнительными активными средствами в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Дополнительные активные средства включают, но не ограничиваются ими, антралин (дитранол), азатиоприн, такролимус, деготь, метотрексат, метоксален, салициловую кислоту, лактат аммония, мочевины, гидроксимочевину, 5-фторурацил, пропильтиоурацил, 6-тиогуанин, сульфасалазин, мофетила микофенолат, сложные эфиры фумаровой кислоты, кортикостероиды (например, аклометазон, амцинонид, бетаметазон, клобетазол, клоктолон, мометазон, триамцинолон, флуоцинолон, флуоцинонид, флурандренолид, дифлоразон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, халцинонид, галобетазол, гидрокортизон, метилпреднизолон, предникарбат, преднизон), кортикотропин, аналоги витамина D (например, кальципотриен, кальцитриол), ацитретин, тазаротен, циклоспорин, резорцин, колхицин, адалимумаб, устекинумаб, инфликсимаб, бронходилататоры (например, бета-агонисты, антихолинергические средства, теофиллин) и антибиотики (например, эритромицин, цiproфлоксацин, метронидазол).

Введение и дозировка

Композиции по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим путем введения, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, ректальный, парентеральный (например, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, внутривенный, интрамедуллярный, внутриартериальный, интраклеточный, эпидуральный), глазной, ингаляцией, распылением, кожный (местно), чрескожно и через слизистые (например, сублингвально, буккально, назально). В предпочтительном варианте осуществления композицию вводят местно.

Подходящие фармацевтические лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели, пены, трансдермальные пластыри и растворы (например, для инъекций, пероральные).

Композиция предпочтительно содержит рофлумиласт, соли рофлумиласта, N-оксид рофлумиласта или его соли в количестве 0,005-2% мас./мас., более предпочтительно 0,05-1% мас./мас. и наиболее предпочтительно 0,1-0,5% мас./мас., на единицу дозы.

Композиция предпочтительно содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в количестве от 5 до 50% мас./мас., более предпочтительно от 20 до 30% мас./мас. и наиболее предпочтительно от 22,5 до

27,5% мас./мас.

Композицию можно вводить один или более раз в день, предпочтительно композицию вводят 1-2 раза в день.

Композиция может быть использована в ветеринарии и медицине для лечения и профилактики всех заболеваний, которые считаются поддающимися лечению или профилактике, с использованием рофлумаиаста, включая, но не ограничиваясь ими, острые и хронические заболевания дыхательных путей; пролиферативные, воспалительные и аллергические дерматозы; расстройства, которые основаны на чрезмерном высвобождении TNF и лейкотриенов; заболевания сердца, которые можно лечить ингибиторами PDE; воспаления в желудочно-кишечном тракте или центральной нервной системе; заболевания глаза; нарушения, относящиеся к артриту; и расстройства, которые можно лечить ткань-релаксантным действием ингибиторов PDE. Предпочтительно композицию используют для лечения пролиферативных, воспалительных и аллергических дерматозов, таких как псориаз (вульгарный), экзема, угри, простой лишай, солнечный ожог, зуд, очаговая алопеция, гипертрофические рубцы, дискоидная красная волчанка и пиодермия.

Следующие примеры предоставлены для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники создавать и использовать способы и композиции изобретения. Эти примеры не предназначены для ограничения объема того, что авторы рассматривают как свое изобретение. Дополнительные преимущества и модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники.

Пример 1.

Рофлумаиаст (Batch A14367P от Interquim S.A.), 0,0061 г, взвешивали в жидкостно-сцинтилляционном флаконе. PG (пропиленгликоль, Spectrum Chemical lot IEC0004) добавляли по каплям при перемешивании во флакон, содержащий рофлумаиаст. После смешивания каждого добавления PG плотно закрытый флакон возвращали на водяную баню, установленную на 25°C. Для полного растворения 0,0061 г рофлумаиаста требуется 1,9332 г PG, что соответствует наблюдаемой растворимости при насыщении 0,3% мас./мас., рофлумаиаста в PG при 25°C. Указанное значение 0,53 мг/л (при 21°C) в WO 95/01338 использовали в качестве наблюдаемого значения для растворимости при насыщении рофлумаиаста в воде, которая равно 0,000053% мас./мас. Используя уравнения Logimer, наблюдаемая растворимость при насыщении в PG 0,3% рофлумаиаста и наблюдаемая растворимость при насыщении в воде 0,000053%, рассчитанная идеальная растворимость рофлумаиаста в эквимольной смеси PG:вода составляет 0,0040% мас./мас.

Получали 2,3200 г эквимольной смеси PG (Spectrum Chemical, lot IEC0004) и дистиллированной воды и добавляли в сцинтилляционный флакон, содержащий 0,0012 грамм рофлумаиаста (Batch A14367P от Interquim S.A.). После уравнивания до 25°C рофлумаиаст полностью растворялся с образованием 0,052% раствора. Эквимольная смесь представляет собой 80,7% PG и 19,3% воды в расчете на % мас./мас. Добавление 2,2696 г эквимольной смеси PG:вода не полностью растворяло 0,0017 г рофлумаиаста при 25°C (0,075% рофлумаиаста). Экспериментально определенная наблюдаемая растворимость при насыщении рофлумаиаста в эквимольной PG:вода при 25°C составляла 0,06% мас./мас.

При 25°C наблюдаемая растворимость при насыщении рофлумаиаста в эквимольной смеси PG:вода была в 15 раз выше расчетной идеальной растворимости рофлумаиаста в эквимольных смесях PG:вода (80,7:19,3 PG:вода мас./мас.).

Пример 2.

Рофлумаиаст (Batch A14367P от Interquim S.A.), 0,0205 г, взвешивали в жидкостно-сцинтилляционном флаконе. DEGEE (Транскутол P, lot 146063, Gattefosse) добавляли по каплям при перемешивании во флакон, содержащий рофлумаиаст. После смешивания каждого добавления DEGEE, плотно закрытый флакон возвращали на водяную баню, установленную на 25°C. Для полного растворения 0,0205 г рофлумаиаста требуется 0,2699 г DEGEE, что соответствует наблюдаемой растворимости при насыщении 7,1% мас./мас., рофлумаиаста в DEGEE при 25°C. Указанное значение 0,53 мг/л (при 21°C) в WO 95/01338 использовали в качестве наблюдаемого значения для растворимости при насыщении рофлумаиаста в воде, которая равно 0,000053% мас./мас. Используя уравнения Logimer, наблюдаемая растворимость при насыщении в DEGEE 7,1% рофлумаиаста и наблюдаемая растворимость при насыщении в воде 0,000053%, рассчитанная идеальная растворимость рофлумаиаста в эквимольной смеси DEGEE:вода составляет 0,019% мас./мас.

0,0111 г рофлумаиаста (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивали в жидкостно-сцинтилляционном флаконе. Получали эквимольную смесь DEGEE (Транскутол P, lot 146063, Gattefosse) и дистиллированной воды и добавляли по каплям при перемешивании во флакон, содержащий рофлумаиаст. Эквимольная смесь представляет собой 88,3% DEGEE и 11,7% воды в расчете на % мас./мас. После смешивания каждого добавления эквимольной смеси DEGEE:вода, плотно закрытый флакон возвращали на водяную баню, установленную на 25°C. 0,0111 г рофлумаиаста не растворялось после добавления 0,2337 г эквимольной смеси DEGEE:вода (4,53% рофлумаиаста), но растворялось после добавления 0,2477 г эквимольной смеси DEGEE:вода (4,29% рофлумаиаста). Экспериментально определенная растворимость при насыщении рофлумаиаста в эквимольной DEGEE:вода при 25°C составила 4,4% мас./мас.

При 25°C наблюдаемая растворимость при насыщении рофлумиласта в эквимольной смеси DE-GEE:вода была в 232 раза выше расчетной идеальной растворимости рофлумиласта в эквимольных смесях DEGEE:вода (88,3:11,7 DEGEE:вода мас./мас.).

Пример 3.

Крема с 0,5% рофлумиласта получали в соответствии со следующими составами. После, по меньшей мере, одного месяца хранения в плотно закрытой стеклянной таре на стеклянный предметный микроскоп наносили тонкий мазок крема и на образец помещали покровное стекло. Получали микроскопическое изображение образца с использованием поляризационного микроскопа, оснащенного объективом 10X (фиг. 1-5). Микрофотографии микроскопического изображения исследовали, чтобы определить, присутствовал ли нерастворенный рофлумиласт в креме. Синие стрелки показывают пять самых крупных нерастворенных частиц рофлумиласта на микрофотографиях этих пяти кремов. Только два крема, содержащие транскутол (25%), не содержали нерастворенное активное вещество.

Состав 1.

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Медицинский вазелин	10,0% масс./масс.
Изопропилпальмитат	5,0% масс./масс.
Crodafos™ CES*	10,0% масс./масс.
Гексиленгликоль	8,0% масс./масс.
N-метилпирролидон	12,0% масс./масс.
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Транскутол P)	25,0% масс./масс.
Метилпарабен	0,2% масс./масс.
Пропилпарабен	0,05% масс./масс.
Очищенная вода	q.s. до 100 (29,25%)

\* торговое название смеси эмульгаторов Croda из цетеарилового спирта, дицетилфосфата и цетет-10 фосфата.

Состав 2.

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Медицинский вазелин	10,0% масс./масс.
Изопропилпальмитат	5,0% масс./масс.
Crodafos™ CES	10,0% масс./масс.
Гексиленгликоль	2,0% масс./масс.
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Транскутол P)	25,0% масс./масс.
Метилпарабен	0,2% масс./масс.
Пропилпарабен	0,05% масс./масс.
Очищенная вода	q.s. до 100 (47,25%)

Состав 3.

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Моностеарат глицерина	8,0% масс./масс.
Emulgade® A6**	4,0% масс./масс.
ПЭГ 400	62,5% масс./масс.
Очищенная вода	q.s. до 100 (25,0%)

\* торговое название смеси эмульгаторов BASF из цетеарет-6 и стеарилового спирта.

Состав 4.

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Диизопропиладипат	15,0% масс./масс.
POE-7 Коконл глицериды	13,5% масс./масс.
Цетиловый спирт	5,0% масс./масс.

Парафин	1,0% масс./масс.
Ланолин	2,0% масс./масс.
Метилпарабен	0,2% масс./масс.
ПЭГ 400	3,0% масс./масс.
Ксантановая камедь	0,3% масс./масс.
Двунариевая EDTA	0,1% масс./масс.
Solan <sup>TM</sup> -75 PA***	3,0% масс./масс.
Очищенная вода	q.s. до 100 (56,4%)

\*\*\* торговое название для эмульгатора Croda ПЭГ-75 Ланолин.

#### Состав 5.

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Диэтилсебацинат	10,0% масс./масс.
Легкое минеральное масло	0,7% масс./масс.
Сорбитан моноолеат	0,1% масс./масс.
Пропиленгликоль	7,5% масс./масс.
Метилпарабен	0,17% масс./масс.
Пропилпарабен	0,03% масс./масс.
Эдетат динатрия	0,05% масс./масс.
Remulen TR-1	0,4% масс./масс.
Карбопол 981	0,6% масс./масс.
1 N гидроксид натрия	3,0% масс./масс.
Очищенная вода	q.s. до 100 (76,95%)

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумиласт и смесь смешивающихся с водой фармацевтически приемлемых растворителей, где указанная смесь содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду, где отношение указанного моноэтилового эфира диэтиленгликоля к воде составляет от 1:10 до 20:1.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный моноэтиловый эфир диэтиленгликоля находится в количестве 15-20% мас./мас.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный рофлумиласт находится в количестве 0,005-2% мас./мас.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанное отношение моноэтилового эфира диэтиленгликоля к воде составляет 1:4-9:1.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция выбрана из группы, состоящей из эмульсии масло-в-воде, загущенного водного геля, загущенного водно-спиртового геля, гидрофильного геля и гидрофильной или гидрофобной мази.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из растворителя, увлажнителя, поверхностно-активного вещества или эмульгатора, полимера или загустителя, противовспенивающего агента, консерванта, антиоксиданта, секвестранта, стабилизатора, буфера, раствора, регулирующего pH, усилителя проникновения через кожу, пленкообразователя, красителя, пигмента и ароматизирующего вещества.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительное активное средство, выбранное из группы, состоящей из антралина, азатиоприна, такролимуса, дегтя, метотрексата, метоксалена, салициловой кислоты, лактата аммония, мочевины, гидроксимочевины, 5-фторурацила, пропильтиоурацила, 6-тиогуанина, сульфасалазина, мопетила микофенолата, сложных эфиров fumarовой кислоты, кортикостероидов, кортикотропина, аналогов витамина D, ацитретина, тазаротена, циклоспорина, резорцина, колхицина, адалимумаба, устекинумаба, инфликсимаба, бронходилататоров и антибиотиков.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция содержит носители, подходящие для местного, парентерального или ингаляционного введения.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где указанная фармацевтическая композиция содержит носители, подходящие для местного применения.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит гексиленгликоль в количестве 0,1-20% мас./мас.

11. Способ преодоления низкой растворимости в воде состава рофлумиласта, включающий объеди-

нение моноэтилового эфира диэтиленгликоля и воды в композиции, содержащей рофлумиласт, где отношение указанного моноэтилового эфира диэтиленгликоля к воде составляет от 1:10 до 20:1, и указанный рофлумиласт находится в концентрации насыщения.

12. Способ по п.11, где указанное отношение моноэтилового эфира диэтиленгликоля к воде составляет 1:4-9:1.

13. Способ по п.11, где указанный моноэтиловый эфир диэтиленгликоля находится в количестве 15-20% мас./мас.

14. Способ по п.11, где указанная композиция рофлумиласта содержит 0,005-2% рофлумиласта.

15. Способ ингибирования фосфодиэстеразы 4 у пациента, включающий введение указанному пациенту композиции, содержащей рофлумиласт и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

16. Способ по п.15, где указанный пациент страдает воспалительным заболеванием.

17. Способ по п.16, где указанный пациент страдает atopическим дерматитом.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумиласт, медицинский вазелин, изопропилпальмитат, смесь эмульгаторов из цетеарилового спирта, дицетилфосфата и цетет-10 фосфата, гексиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, метилпарабен, пропилпарабен и воду в следующих пропорциях:

рофлумиласт - 0,5% мас./мас.;

медицинский вазелин - 10,0% мас./мас.;

изопропилпальмитат - 5,0% мас./мас.;

смесь эмульгаторов - 10,0% мас./мас.;

гексиленгликоль - 2,0% мас./мас.;

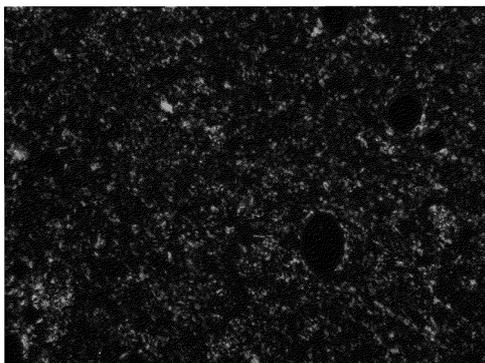
моноэтиловый эфир диэтиленгликоля - 25,0% мас./мас.;

метилпарабен - 0,2% мас./мас.;

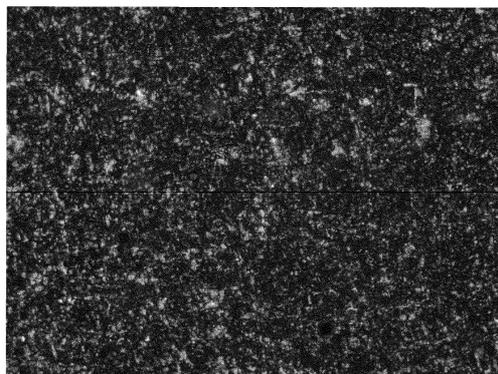
пропилпарабен - 0,05% мас./мас.;

очищенная вода - q.s. до 100,

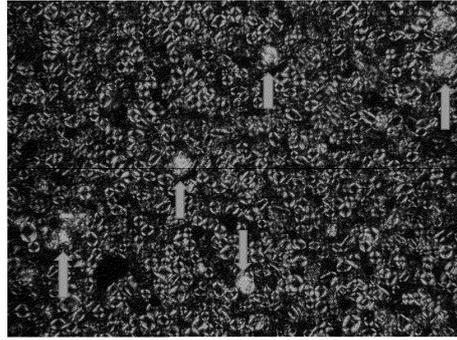
где указанная композиция не содержит нерастворенный рофлумиласт.



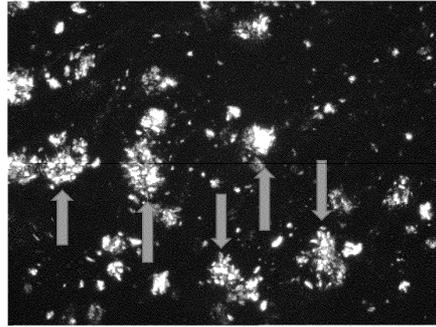
Фиг. 1



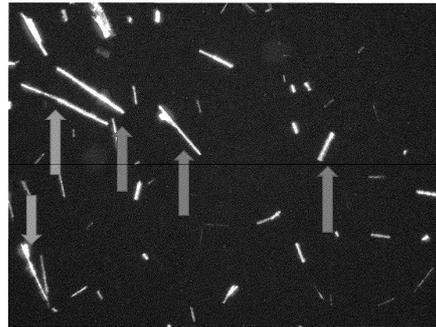
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5